(Aus dem pathologischen Institute zu Rostock.)
(Direktor: Prof. Dr. E. Schwalbe.)

Die Wirkung von experimenteller Phosphorvergiftung auf mütterliches und fetales Lebergewebe.

Ein Beitrag zur Pathologie der Entwicklung.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät der Universität zu Rostock,

vorgelegt von

Willy Mücke.

Rostock 1912.
Kommissionsverlag von H. Warkentien.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Rostock.

Referent: Herr Prof. Dr. Schwalbe.

Dem Andenken meines Vaters.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553625_0097

Seit dem Auftreten des Phosphorismus, das etwa ums Jahr 1835 zu rechnen ist, beschäftigt sich die medizinische Wissenschaft gern und eifrig gerade mit dieser Intoxikation. Auf die Köhlersche Charakteristik der Phosphorvergiftung vom Jahre 1860 folgten weitere Arbeiten von Ehrle und Renz, ebenfalls von Tübingen, die sich mit dem gleichen Gegenstand beschäftigten. Auch die Arbeit von Munck und Leyden, die sich ganz ausführlich mit der Phosphorvergiftung beschäftigt, muss hier erwähnt werden.

Da eines der hauptsächlichsten Symptome genannter Vergiftung die fettige Entartung der Leber, die sogenannte Phosphorleber, ist, so wurde gerade sie gern in der experimentellen Pathologie zum Studium der Fettdegeneration überhaupt herangezogen. Hier sei nur kurz hingewiesen auf die Arbeiten von Dietrich und die Verhandlungen zu Kassel 1903, wo das Thema Fettdegeneration und Fettinfiltration zur Diskussion stand und in den Erörterungen von Ribbert, Kraus u. a. ihren Ausdruck fand. 1910 schrieb Wanwaring über chemische und mechanische Anpassung von Leberzellen bei experimenteller Phosphorvergiftung, und auch Oppel verwandte bei seinen kausal-morphologischen Zellstudien die Phosphorleber als geeignetes Objekt.

Bei dieser Beliebtheit, der sich gerade dieses Organ bei den verschiedensten pathologischen Studien erfreute, muss es wundernehmen, dass man bisher sein Augenmerk so wenig den Veränderungen zuwandte, wie sie sich bei der fetalen Leber darstellen. Und doch war man gerade hierauf durch die Tatsache hingewiesen, dass der Phosphor bis in die neueste Zeit hinein zur Abtreibung Verwendung fand.

Von den wenigen, die sich mit der Frage beschäftigten, wie die fetale Leber reagiert, wenn die Mutter mit Phosphor vergiftet wird, bezw. welche Veränderungen sie darbietet, müssen hier drei Autoren Erwähnung finden.

Miura berichtet in Virchows Archiv als erster über derartige Experimente folgendes:

Er verwandte Phosphor in flüssiger Form als Phosphoröl und zwar in kleinen geteilten Dosen, weil sonst das Tier entweder abortiert oder eher stirbt als ausgeprägte pathologische Veränderungen auftreten. Zum Experiment benutzte er jedesmal 2 hochträchtige Kaninchen oder Meerschweinchen, denen er zwei Tage lang die Nahrung entzog; das eine von ihnen fütterte er alsdann mit Phosphoröl mittels elastischen Katheters, während das andere weiterhungerte. Tod durch Morphium in die V. jugularis. Die Organe wurden teils frisch, teils nach Härtung in Müllerscher Flüssigkeit untersucht.

Versuch I (Kaninchen).

Mutter.

Leber beträchtlich vergrössert, derb, blassgelb, blutarm.

Mikroskopisch zeigen die geschwollenen, mehr rundlichen als polygonalen Leberzellen starke fettige Degeneration, die überall im periphären und zentralen Teil des Läppchens gleichmässig verbreitet ist. Keine interstitielle Wucherung, keine Bindegewebszunahme. Gallenblase schlaff.

Fetus.

Leber besitzt fast normale Konsistenz, ist aber viel grösser und blassgelblich gefärbt. Fettmetamorphose sehr intensiv.

Versuch II (Meerschweinchen).

Grosses weisses Tier in der letzten Zeit der Gravidität. Innerhalb 2 Tagen werden 6,0 g Phosphoröl (0,5 %) einverleibt. Am 3. Tage abends wurde das Tier durch Morphiuminjektion getötet. Veränderungen wie bei Versuch I.

Versuch III (Meerschweinchen).

Muttertier, exitus $3^1/_2$ Tage nach der ersten Phosphoraufnahme. Intrauterin 3 Feten. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind hier in höherem Grade entwickelt als bei Versuch I und II. Leberzellen stark fettig entartet.

Versuch IV (Kaninchen).

Wie bei Versuch I—III.

Es trat, wie Miura angibt, fettige Entartung nur ein, wenn das Tier nicht vor Ablauf von 30—40 Stunden starb. Ebenso verhielt es sich beim Fetus. Dass gerade die Leber so stark in Mitleidenschaft gezogen wurde, erklärte Miura dadurch, dass sämtliche Giftmassen bei dem Fetus durch die Nabelvene und bei der Mutter durch die Pfortader, falls das Gift vom Verdauungskanal aufgenommen wird, zuerst der Leber zugeführt wird. Die Leber ist also den schädlichen Einflüssen zuerst ausgesetzt. Dazu kommt, dass die Leber die Fähigkeit besitzt, verschiedene im Blut zirkulierende Substanzen zurückzuhalten.

Weitere Experimente sind von Corin und G. Ausiaux in der Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin, VII. Bd., 1894, angegeben.

Sie verwandten eine gravide Hündin und ein gravides Meerschweinchen und verfuhren folgendermassen.

I. In den Magen der Hündin, die 12 kg 700 g schwer war, wurden 8 cm^3 Phosphoröl injiziert, im ganzen 0,40 cg Phosphor. Tod während der Nacht nach der vierten Injektion.

Mutter.

Fettige Degeneration der Leber. Der Uterus enthält 8 bereits reife Feten. Die Eihäute sind losgelöst durch einen grossen Erguss dickflüssigen Blutes, in dem kleine Fettröpfchen suspendiert sind. Die Plazentarzotten sind stark degeneriert und zeigen gelbe, fettige Streifen. Das Fruchtwasser ist rötlich gefärbt.

Fetus.

Makroskopisch keine fettige Degeneration. In den Organen mit Mitscherlichschem Apparate Phosphor nicht nachweisbar. Die Obduktionsbefunde sprechen mit ziemlicher Sicherheit für eine Alteration des Organismus durch Phosphor. Der Tod der Feten trat eben zu rasch ein, um eine ziemlich lange Wirkung des Phosphors auf das Blut zu ermöglichen. Subkutane Injektion würde die Ergebnisse modifizieren.

II. Bei den Meerschweinchen wichen die Resultate voneinander ab, je nachdem die Vergiftung mehr oder minder akut verlief.

1. Gravides Meerschweinchen, 650 g schwer, täglich subkutane Injektion von $^1/_2$ cm^3 Phosphoröl. Am 3. Tage sterbend vorgefunden. Die Sektion ergibt:

Mutter.

Fettige Entartung der Leber. Der Uterus enthält 2 Feten, Fruchtwasser hell, nicht reichlich.

Fetus.

In der Leber sind verschiedene Bezirke fettig entartet, andere sehen normal aus.

2. Gravides Meerschweinchen, 750 g schwer. Am 3. November subkutane Injektion von 0,5 cm^3 Phosphoröl, am 4. und 5. November 0,25 cm^3, am 6. keine Injektion, am 7. 0,25 cm^3, das Tier ist niedergeschlagen, es erfolgt sein Tod, am 8. Sektion.

Mutter.

Erhebliche fettige Entartung der Leber. Die beiden Uterushörner enthalten dickflüssiges Blut, das noch 4 Tage flüssig bleibt.

Reifer Fetus.

Stellenweise fettig degenerierte Leber.

In Zusammenhang mit diesen Versuchen wird berichtet, dass Rommelaire die abortive Wirkung des Phosphors 1874 beiläufig in den Bulletins de l'Académie de Med. de Belgique erwähnt.

Diesen beiden Autoren schliesst sich als dritter in neuerer Zeit Anton Wassmuth an, der ebenfalls in der Vierteljahrs-Schrift für gerichtliche Medizin, Bd. 26, 1903 über den Uebertritt und die Wirkung des Phosphors auf menschliche und tierische Feten folgendes mitteilt.

Er weist zunächst auf Friedländer hin, der bei einem tödlich verlaufenen Fall von Phosphorvergiftung bei einer hochschwangeren Frau fettige Degeneration der Leber, der Niere, des Herzens und bei den totgeborenen Zwillingen eine fettige Degeneration der Leber fand. Auch Wassmuth hat die Phosphorvergiftung einer Gravida beobachtet, bei der sich starker Ikterus, acholische Stühle etc. fanden. Sie hatte am 15. Mai zum ersten Male Phosphor genommen und am 8. Juni heimlich geboren. Das Kind zappelte noch, nach der Geburt starb es.

Der Kindskörper war 36 cm lang, 1160 g schwer, 8 Monate alt. Es fanden sich bei der Sektion Blutaustritte, die Leber war gross, ihre Ränder stumpf, die Oberfläche glatt, das Gewebe hart und brüchig, von teils heller, teils dunkler Farbe. Acinuszeichnung undeutlich.

Mikroskopische Untersuchung: Die Stücke wurden 24 Stunden in 10 %igem Formol gehärtet und auf dem Gefriermikrotom geschnitten. Leber ausgesprochen fettig entartet. Nachweis der Fettkügelchen kurz in Alkohol (50 %), 10 Minuten in Alkohol (70 %), in konzentrierter Sudan III-Lösung gefärbt, hierauf in Alkohol (50 %) kurz abgeschwemmt und mit Glyzerinwasser aufgehellt. Mit Scharlach-R in der Modifikation von Herxheimer bekommt man gleiche Resultate.

Die Leberzellen, auf 17 bis 20 μ vergrössert, sind geschwollen, von zahlreichen grösseren und kleineren stark Licht brechenden Kügelchen durchsetzt, die grössten von einem Durchmesser von 10 μ. Die Kügelchen lösten sich bereits in Alkohol und Aether, in Essigsäure blieben sie ungelöst, sie färbten sich intensiv mit Sudan III; die grösseren Tropfen waren dunkelrot, die kleineren orangerot. In den zentralen Teilen der Leberläppchen fanden sich die kleineren, am Rande die grösseren Fettröpfchen. Hier und da waren einzelne Fettkörnchenzellen und zerfallene, fettige Detritusmassen nachzuweisen. Die Kerne der Leberzellen waren meistens erhalten, sie färbten sich mit Hämatoxylin intensiv. Das Bindegewebe erschien verbreitert.

Wassmuth nimmt mit Sicherheit an, dass im vorliegenden Fall eine Phosphorintoxikation des Fetus durch Uebertritt von im mütterlichen Blute gelösten Phosphors in den kindlichen Kreislauf stattfand. Die Intoxikation betrug (15. Mai bis 8. Juni) ca. 3 Wochen. Die von der Mutter an das Kind abgegebene Phosphormenge kann also nicht erheblich gewesen sein. Der Abort erfolgte infolge von Blutungen.

Diesem klinischen Fall lässt Wassmuth drei Versuche mit graviden Meerschweinchen folgen. Er liess die Tiere 24 Stunden hungern und flösste ihnen mittels Magensonde 0,5 %iges Phosphoröl ein.

I. Versuch.

920 g schweres Tier, erhielt 4 cm^3 Phosphoröl, nach 54 Stunden Tod ohne stärkere Erscheinungen. Sektion: Ekchymosen.

Mutter.

Im Uterus 4 10 cm lange Feten, eines am Leben.

Mikroskopisch zeigte sich eine starke fettige Degeneration der Leber mit Einlagerungen von grossen Fettropfen in den Leberzellen, die sich mit Sudan III intensiv rot färbten.

Fetus.

Bei allen vier Feten fast gleiche Befunde; fettige Degeneration der Leber, des Herzens, der Nieren, erstere am stärksten betroffen.

II. Versuch.

720 g schweres Meerschweinchen, erhielt 3 cm^3 Phosphoröl. Am 3. Tage starke Dyspnoe, Tod durch Schlag auf den Nacken.

Muttertier und Feten gleiche Befunde wie bei I.

III. Versuch.

1020 g schweres Tier, erhielt 2 cm^3 Phosphoröl, am nächsten Tage ist das Tier sehr schreckhaft. Am 4. Tage unter Blutungen Wurf von 4 lebendigen, 8—10 cm langen Feten. Diese sind matt, schwach und dyspnoisch.

Ein Neugeborenes durch Nackenschlag getötet. Befund: im wesentlichen Blutaustritte und fettige Degeneration der Organe; die anderen Feten wurden am nächsten Tage getötet. Bei ihnen erschien die Degeneration noch intensiver. Das Muttertier hatte an den nächsten Tagen keine krankhaften Erscheinungen.

Zusammenfassend bemerkt Wassmuth:

Ungefähr nach 48 Stunden also stellt sich ein sicher nachgewiesenes Vorkommen von Fettröpfchen in den fetalen Geweben der Leber, der Niere und anderer Organe ein. Dazu werden Blutungen nachgewiesen. Deutliche Gelbfärbung tritt erst am 4. Tage ein. Schrittweise erfolgt mit der Vergiftung des Muttertieres die der Frucht; je stärker die erste ist, um so bedeutender auch die pathologischen Veränderungen der Feten.

Wie dieser ausführliche Bericht der einschlägigen Versuche zeigt, haben sich Miura und Corin und Ausiaux im wesentlichen darauf beschränkt, auf die Verfettung der einzelnen Organe der Mutter und der Feten hinzuweisen. Wassmuth geht schon mehr auf das mikroskopische Bild ein. Doch den Degenerationserscheinungen im engeren Sinne des Wortes, soweit sie die Zelle und ihren Kern betreffen, geht er nicht weiter nach.

Darum wandte ich gerade diesen Verhältnissen meine besondere Aufmerksamkeit zu, indem ich unter Benutzung einer Reihe neuerer Untersuchungsmethoden, die hier erwähnt werden mögen, die Leberzelle eingehend studierte. Bei jedem Versuchs-

tier unternahm ich nach erfolgtem Tode bezw. seiner Tötung zunächst eine frische Untersuchung unter Anwendung der von Arnold angegebenen Isolationsmethode. Ein Schabsel von der zu untersuchenden Leber kommt in ein kleines Reagenzgläschen, das mit ein wenig Arnoldscher Jod-Jodkalilösung (zu 10 Tropfen einer 10 %igen Jodkalilösung 5—10 Tropfen eines Gemenges, das in 100 g Wasser 10 g Jodkali und 5 g reines Jod enthält) gefüllt ist. Hierin wird das Schabsel tüchtig geschüttelt; ein Tropfen davon kann sofort oder später auf einem Objektträger untersucht werden.

Ein anderes Schabsel brachte ich in ein zweites Reagenzglas, das physiologische Kochsalzlösung enthielt, der einige wenige Körnchen Neutralrot zugesetzt waren. Auch hier konnte die Untersuchung sofort erfolgen, vorausgesetzt, dass recht kleine Schabsel genommen waren.

Als weitere Untersuchungsmethode kam vor allem die Sudanfärbung von Gefrierschnitten in Betracht, um das Fett und seine Anordnung nachzuweisen.

Es folgte die Hämatoxylin-Eosin-Färbung eingebetteter Schnitte, die die vorliegenden Kern- und Protoplasmaveränderungen vor Augen führte.

Mittels der Heidenhainschen Eisenhämatoxylin-Färbung, meiner nächsten angewandten Methode, traten besonders die Kerndegenerationen hervor, wie in den Protokollen weiter ausgeführt wird. Die Pappenheimsche Methode bildete für das Studium der Degeneration eine gute Ergänzung, ebenso die modifizierte Nisslsche. Letztere wandte ich in folgender Weise an:

Härtung in Alkohol abs. 2×24 Stunden,
Paraffin etc.,
Färbung $^1/_2$—$1^{h.}$ in Toluidinblaulösung (1 : 2500),
$^1/_4$ Stunde Aqua destillata zum Abspülen,
Aufsteigender Alkohol,
Kanadabalsam.

Schliesslich erwähne ich die von Fischler zum Nachweis von Fettsäuren angegebene Methode.

Die gewonnenen Präparate stellte ich miteinander in Vergleich und zwar derart, dass ich normales mütterliches Lebergewebe dem normalen fetalen, ferner Lebergewebe vom vergifteten Muttertier dem seiner Feten an die Seite stellte und schliesslich normales Gewebe mit dem der vergifteten Tiere verglich.

Zu meinen Versuchen verwandte ich 6 gravide Meerschweinchen mit insgesamt 23 Feten. Die Menge des Phosphors, der den Tieren in der Form des Phosphoröls unter die Rückenhaut gespritzt wurde, findet sich in den Protokollen angegeben.

Es folgen die einzelnen

Protokolle.

Kontrolltier I.

Gravides Meerschweinchen wird mit Chloroform sehr schnell getötet. Der Uterus enthält 5 Feten.

Mutter.

Makroskopisch zeigt die Leber der Mutter die typische braune Färbung, die Konsistenz ist ebenfalls normal.

Mikro kopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode. Die Untersuchung mit Oelimmersion ergibt: Je nachdem die Isolierung der Zellen mehr oder weniger gut gelungen ist, findet man im Gesichtsfelde Leberzellen einzeln oder vier, fünf miteinander zusammenhängend. Zahlreiche Blutkörperchen füllen den übrigen Teil des Bildes aus, was stellenweise störend wirkt, da sie an wenig gut isolierten Stellen die Gewebsbestandteile bedecken und ein genaues Studium der Leberzellen und der Granula unmöglich machen.

Die isolierte Leberzelle stellt sich als ein meist kubisches Gebilde dar. Lässt man die Mikrometerschraube spielen, so treten ohne weiteres die Konturen der Kerne in Erscheinung. Diese zeigen einen komplizierten Bau, in ihnen tritt ein begrenzter Bezirk hervor, der von den dunklen Körnern des übrigen Kerns durch eine helle Zone getrennt ist und daher deutlich hervortritt. Zwischen Kern und Protoplasma ist ebenfalls ein solch heller Ring sichtbar.

Im Protoplasma selbst bilden Granula von verschiedener Grösse den Hauptbestandteil. In einzelnen Zellen finden sich trübe Flecken im Protoplasma; hier scheinen die Granula ausgefallen zu sein; zum grössten Teil dürfte es sich aber um Kunstprodukte handeln. An manchen Stellen kommen auch zweikernige Leberzellen zu Gesicht.

Während die Hauptmasse der Granula eine gleichförmige Masse darstellt, treten unter ihnen einzelne besonders hervor, sie erscheinen dunkler tingiert und grösser als die übrigen.

Bläschenförmige Gebilde, wie sie Arnold beschreibt, und die er teils durch Verschmelzung von Plasmosomen entstanden, teils als vakuolisierte Plasmosomen darstellt, konnte ich ebenfalls nachweisen.

Sudanfärbung. Die mütterliche Leber zeigt bei dieser Fettfärbung nur normales Lebergewebe, die typisch in Balken gelagerten Zellen mit gut tingiertem Kern. Nur ganz ausnahmsweise kann man ein vereinzeltes Fettröpfen nachweisen.

Hämatoxylin-Eosinfärbung. Schön violett gefärbte Kerne, die mehr zentral oder mehr peripher in rosarotem Protoplasma gelagert sind. Sie lassen in ihrem Innern mehrere dunkle Pünktchen erkennen, die inmitten der übrigen Kerngranulierung deutlich hervortreten. Der Protoplasmaleib hat entweder mehr rundliche oder mehr eckige Form. Die Zellen sind im ganzen gut gegen-

einander abgrenzbar und liegen dicht aneinander. Die Blutgefässe sind mässig gefüllt.

Heidenhainsche Methode. Das Bild zeigt ein ganz normales Aussehen. Zelle reiht sich an Zelle, jede mit ihrem intakten Kern. Er zeigt in ihr recht verschiedene Lagerung, bald liegt er peripher, bald mehr zentral. Seine Tingierung und Form ist durchweg gleichmässig. In seinem Innern treten einzelne dunkle Punkte auf, die fast stets mehr zentral nachzuweisen sind, jedenfalls aber nicht der Kernmembran angehören; ihre Anzahl ist auf 2 bis 5 anzugeben. Die Kapillaren sind normal gefüllt.

Feten.

Makroskopisch. Die fetale Leber zeigt einen helleren Farbenton als die mütterliche, auch ist ihre Konsistenz deutlich weicher.

Mikroskopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode. Die Bilder von den Zellen der Feten unterscheiden sich nur wenig von denen der Mutter. Nur erscheinen die Zellen beim Fetus meist kleiner. Die Granula treten auch hier deutlich hervor, doch sind sie zarter als die der mütterlichen Zelle. Einzelne Zellen zeigen im Innern bisweilen kleinere Fettropfen, die jedoch das Gesamtbild nicht übermässig verdecken. Die Konturen der Kerne bleiben sichtbar. Freie Fettröpfchen ausserhalb des Zellbereichs sind äusserst selten.

Eine nochmalige Untersuchung der Schabsel 24 Stunden später ergibt, dass die Zellen bereits erheblich verändert sind. Wohl sind die Konturen der Zellen und ihrer Kerne noch gut erhalten, die Granula jedoch treten weniger deutlich hervor, das Zellinnere erscheint verschleiert.

Sudanfärbung. Ein Uebersichtsbild der fetalen Leber lässt erkennen, dass ihre Struktur sich ganz normal verhält. Jedoch finden sich im Gesichtsfelde grössere und kleinere Fettropfen. Manche Stellen sind von ihnen zahlreicher besetzt, andere zeigen sie nur vereinzelt. Eine besondere Anordnung der Tröpfchen, sei es peripher oder zentral im acinus, ist aus den Bildern nicht ersichtlich.

Kontrolltier II.

Ein im letzten Drittel der Gravidität befindliches Meerschweinchen wird durch Aether getötet.

Der Uterus enthält drei Feten.

Mutter.

Makroskopisch. Dunkelbraune Leber von gewöhnlicher Konsistenz

Mikroskopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode. Wir sehen grosse Zellen mit deutlichem Kern vor uns. Die Granulierung tritt sowohl im Kern wie im Protoplasma gut hervor. Einzelne dunkle Pünktchen, die etwas grösser als die Granula sind, fallen auf; sie sind häufig durch dünne Fäden miteinander verbunden. Ganz selten finden sich zerstörte Zellen; sie sind wohl zweifellos Kunstprodukte. Vereinzelte helle Pünktchen im Protoplasma haben Aehnlichkeit mit kleinsten Fettpünktchen. Grössere derartige Tröpfchen sind nirgends anzutreffen.

Neutralrotmethode. Diese Untersuchungsmethode zeigt uns fast dasselbe Bild, wie die nach Arnold isolierten Zellen. Hier sind besonders auf-

fallend die dunklen Pünktchen, die sich gegen das helle Rot des Protoplasmas lebhaft abheben. Die Kerne sind deutlich abgegrenzt und zeigen trefflich ihre Granulierung. Von grösseren Fettropfen im Bereich der Zelle oder ausserhalb von ihr kann keine Rede sein.

Sudanfärbung. Das Sudanpräparat zeigt keine Spur einer Fettfärbung. Vielmehr treten die normalen, mit Hämatoxylin gut tingierten Kerne deutlich hervor. Sonst ergibt das Bild keinerlei Besonderheiten.

Hämatoxylin-Eosinfärbung. Nicht so deutlich wie bei Kontrolltier I treten hier die Zellen in ihrer normalen Anordnung hervor. Die Verschiedenheit der beiden Bilder zeigt, dass die Technik der Färbung oft bei ganz geringen Abweichungen recht variable Bilder schafft, so dass die grösste Aufmerksamkeit nötig ist, um sich vor falschen Schlüssen zu hüten.

Die einzelnen Zellbilder treten nicht recht deutlich hervor, nur die zahlreichen, ohne grössere Zwischenräume angeordneten Kerne geben uns an, dass wir normales Lebergewebe vor uns haben. Die Kerne lassen deutlich einen helleren Fleck, meist im Zentrum, erkennen, und die bereits genannten dunklen Punkte bezw. die Nucleolen. Die Granulierung des Protoplasmas ist gut sichtbar.

Heidenhainsche Methode. Unter den zahlreichen Blutkörperchen treten die Leberzellkerne deutlich hervor. Ihre Konturen und die dunklen Pünktchen in ihrem Innern sind gut sichtbar. Im Gegensatz zu den dunkler tingierten Blutkörperchen erscheinen die Leberzellkerne heller gefärbt und haben eine rundliche Form gegenüber der mehr kubischen jener Zellen. An guten Stellen des Präparates lassen sich die Kerne auch inmitten der dazugehörigen Zellen recht gut erkennen; letztere sind oft von Blutkörperchen bedeckt.

Pappenheimsche Färbung. Wir haben normales Lebergewebe vor uns, schön blau gefärbte Kerne inmitten rosaroten Protoplasmas. Die einzelnen Protoplasmaleiber sind mit ihren Konturen gegeneinander gut abgegrenzt. In den meisten Kernen finden wir wieder die erwähnten Punkte vor; einzelne von ihnen liegen mehr peripher, andere wieder dem Zentrum näher; eine bestimmte Anordnung war nicht festzustellen.

Nisslsche Färbung. Prächtig dunkelblau gefärbte Kerne von verschiedener Gestalt inmitten des blaugrauen Protoplasmas. Auch hier zeigen die Kerne wie bei der Pappenheimschen Methode jene dunklen Pünktchen, die genau so wie dort lokalisiert sind. Ihre Zahl schwankt zwischen zwei und fünf.

Feten.

Makroskopisch. Die Leber ist heller gefärbt als die der Mutter, auch ist die Konsistenz eine weichere.

Mikroskopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode. Keine der kleinen Leberzellen lässt eine irgendwie auffallende Menge von Fettropfen erkennen. Kleinste Fettröpfchen treten freilich häufig im Bereich der Zelle auf, doch ohne zu konfluieren oder das Zellbild zu zerstören. Die Granula sind deutlich sichtbar, unter ihnen sind wieder grössere durch Fadenbrücken miteinander verbunden.

Neutralrotmethode. Entsprechend der voraufgegangenen Beschreibung stellt sich auch hier das Zellinnere dar. Die kleinen Fettropfen im Bereich der Zelle erscheinen hier zuweilen deutlicher als bei der Isolierung mit Jod-Jodkalium.

Sudanfärbung. Es ist reichlich Fett nachzuweisen, das zum grössten Teil zwischen den Zellen zu liegen scheint. Jedenfalls geben die Kerne ein durchaus normales Bild. Sie sind mit Hämatoxylin dunkelblau gefärbt; Degenerationserscheinungen sind an ihnen nicht sichtbar.

Hämatoxylin-Eosinfärbung. Deutlich treten die blautingierten Kerne im roten Protoplasma hervor. Die einzelnen Zellen liegen dicht nebeneinander, die Kerne lassen ihre Struktur deutlich erkennen; ihre Tingierung und Form ist überall dieselbe.

Heidenhainsche Methode. In dem hellen Protoplasmaleib liegen die gleichmässig gefärbten stahlblauen Kerne. Zelleib reiht sich an Zelleib. Die Kerne zeigen deutlich in ihrer Struktur die mehrfach erwähnten Pünktchen. Zahlreiche Blutkörperchen stören zuweilen die Deutlichkeit des Bildes, sie unterscheiden sich von den Zellkernen durch dunklere Tingierung und geringere Grösse.

Pappenheimsche Färbung. Im rosafarbenen Protoplasma liegen die intensiv gefärbten Kerne. In ihnen treten in mannigfacher Anordnung die genannten Pünktchen dunkelrot zu zwei, drei und mehr hervor. Zahlreiche Blutkörperchen sind ringsum verstreut. Verschiedentlich sind kleinere Lücken zwischen den Zellen nachzuweisen, die keinerlei Färbung zeigen.

Nisslsche Färbung. Die Kerne, dunkelblau tingiert, erscheinen deutlich in dem grauen Protoplasma und zeigen die übliche Struktur. Das Gesamtbild der Leber, wie es durch die radiäre Anordnung der Leberzellbalken um die V. centralis gekennzeichnet ist, tritt ebenfalls deutlich hervor.

Vergiftete Tiere.

Versuch I.

Ein gravides Meerschweinchen erhält subkutan 2 cm^3 Phosphoröl (Lösung 1 : 1000). Gewicht des Tieres 452 g, Länge $23^1/_2$ cm.

Am nächsten und übernächsten Tage ist das Befinden des Tieres gut, es frisst ordentlich, sein Harn ist o. B.

Am 4. Tage erfolgt der exitus. Im Uterus zwei fast ausgetragene tote Jungen.

Mutter.

Makroskopisch. Hellere Färbung der Leber, weiche Konsistenz und Volumenzunahme. Zahlreiche rote Pünktchen auf gelblich-weissem Grunde. Auf der Unterseite einzelne Bezirke, die durchweg gelblichen Farbenton haben, also die rote Punktierung nicht zeigen.

Mikroskopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode. Die meisten Zellen sind besetzt von hellen Fettröpfchen, die die Grösse von Granula haben oder nur um ein weniges darüber hinausgehen. Die Kerne sind zum Teil gut erhalten, die Kernmembran ist jedoch oft nur angedeutet und nur teilweise sichtbar, bisweilen ist überhaupt nichts von ihnen zu sehen. Die Protoplasmabegrenzung ist zuweilen unterbrochen, so dass sich die Granula in die Umgebung verstreuen; nur zum Teil kann es sich wohl hier um ein Kunstprodukt handeln. Freie Fettröpfchen rings um die Zellen sind recht häufig.

Neutralrotmethode. Die Resultate dieser Untersuchung stimmen im grossen und ganzen mit den Ergebnissen vorgenannter Methode überein. Wir

haben also zahlreiche Fettröpfchen von genannter Grösse und teilweise zerstörte Zellen vor uns.

Sudanfärbung. Die Regelmässigkeit der Leberstruktur ist fast vollständig zugrunde gegangen. Die Leberzellen liegen vereinzelt ohne jede Ordnung umher. Die Kerne sind schlecht tingiert, zum Teil überhaupt bröcklig zerfallen. Die Zwischenräume zwischen den einzelnen noch erhaltenen Zellen sind mit freien Granulis, Fettropfen jeder Grösse und Detritus erfüllt. Die Blutgefässe sind erweitert und stark gefüllt; sie drängen die Leberzellen auseinander. An manchen Stellen erscheinen sie vermehrt und bilden den Hauptbestandteil im Gesichtsfelde. Was die Grösse der Fettröpfchen betrifft, so fällt auf, dass sie, diffus zerstreut, nur selten so gross wie ein rotes Blutkörperchen werden; die meisten sind erheblich kleiner. Das Ganze stellt das Bild einer fettigen Entartung hohen Grades dar.

Hämatoxylin-Eosinfärbung. Auch ein in dieser Weise tingiertes Präparat bietet schöne Degenerationsbilder dar. Das stark zerstörte Leberstrukturbild, die, wenn überhaupt, nur schlecht tingierten Kerne, die von mannigfach gezackter Form die Färbung angenommen haben, deuten dies ohne weiteres an. Ferner fallen die prall gefüllten Blutgefässe auf, die die Leberzellen auseinanderdrängen. Detritusmassen, vermischt mit Blutkörperchen, finden sich gar nicht so selten. Auch die Gallengänge sind mit Detritus, den sogenannten Gallengangszylindern, in reichlicher Menge erfüllt.

Heidenhainsche Methode. Wie tiefgreifend die Zell- und Kernveränderungen sind, geht so recht deutlich aus diesen Schnitten hervor. Zahllose Lücken im Gewebe deuten die Zerstörung an. Die Zellen liegen nicht mehr in der ihnen zukommenden Reihe, sondern regellos verstreut. Die Kerne, die sonst bei der angewandten Methode sich intensiv färben, haben die Farbe schlecht angenommen. Die einen sind nur durch einen dunklen Saum, wohl die Kernmembran, angedeutet; es scheint die Mehrzahl zu sein; die kleinere Menge zeigt die Tingierung in den verschiedensten Figuren; diese sind bald zackig, bald faden-, punktförmig oder auch einem Netze gleich; bei diesen letzten Formen treten deutlich gefärbte Knoten im Netz hervor. Wir haben es bei diesen Figuren wohl mit Hyperchromatosen zu tun, wie sie von Schmaus beschrieben sind. Sie treten recht variabel auf und finden sich sowohl in der Kernmembran als auch im Kerninnern Analog den Befunden des zitierten Autors konnten auch Chromatinfortsätze nachgewiesen werden, die sich aus der Kernsubstanz in das Protoplasma erstreckten. Alles dies zeigt, dass wir es hier mit Degenerationserscheinungen zu tun haben.

Feten.

Makroskopisch. Leber durchweg hellgelb und von weicher Konsistenz.

Mikroskopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode. Während bei den Kontrollfeten die Zellbilder im grossen und ganzen dieselben sind, bietet das vorliegende Bild eine ausserordentliche Mannigfaltigkeit. Da sieht man noch leidlich in ihrer Form erhaltene Zellen, doch sucht man nach den Kernen, so stösst man auf Schwierigkeiten; denn der grösste Raum der Zellen ist von hellen Tropfen und Tröpfchen eingenommen, die meist regellos im Zelleib verteilt liegen. Ein besonderer Teil der Zelle scheint nicht bevorzugt zu sein; wenn auch zuweilen eine gewisse An-

ordnung nicht von der Hand zu weisen ist. So fällt es mir bei verschiedenen Zellen auf, dass Tröpfchen, alle ungefähr von derselben Grösse, sich rosettenartig um einen in der Mitte freibleibenden, mit Granulis erfüllten Raum, vielleicht den Kern, gruppieren. Die Form der Tropfen ist eine rundliche; bei einzelnen findet man gewellte Konturen, ein Umstand, der sich wohl aus dem Entstehen aus mehreren kleinen, runden Tröpfchen erklärt. Ausser diesen grösseren finden sich in den Zellen noch erheblich kleinere, der Grösse der Granula nahe kommende Tröpfchen. Um sie herum sind die unveränderten Granula mit denselben Variationen wie beim normalen Tier gut zu unterscheiden. Sie sind bei Benutzung der Mikrometerschraube auch durch die hellen Fettropfen hindurch sichtbar.

Die Gestalt mancher Zellen erscheint verzogen und von der sonst vorliegenden kubischen Form erheblich verschieden. Bisher ist von den Zellen die Rede gewesen, die gut erhaltene Konturen besassen. Ein anderes Gesichtsfeld zeigt im Gegensatz hierzu Bilder von Zellen, wo kleinere und grössere Häufchen von Granula ausserhalb des Zelleibs sichtbar sind. Sie schliessen zum Teil noch helle Fettröpfchen ein, zum Teil haben sie keine Beziehung mehr zu ihnen. Vielmehr irren grössere und kleinere Mengen von Fettkügelchen frei im Gesichtsfeld umher. Bisweilen ordnen sie sich zu rosenkranzartigen Ketten oder bilden sonst mannigfaltige Vereinigungsbilder. Interessant ist es, wenn man Bilder zu Gesicht bekommt, wo die Zellkonturen zum Teil noch erhalten sind, an einer oder mehreren Stellen aber eine Unterbrechung der Zellumgrenzung erkennen lassen, wo dann Granula und Fettropfen austreten und die Umgebung erfüllen. Eine nochmalige Untersuchung $^1/_2$ Tag nach der Sektion zeigt das Bild wenig oder gar nicht verändert.

Um zu konstatieren, ob die beobachteten Tropfen wirklich Fett seien, wurde unter das Deckglas ein Tröpfchen Sudanlösung gebracht; sofort trat eine intensive Rotfärbung ein.

Sudanfärbung. Vergleicht man einen Gefrierschnitt der vorliegenden fetalen Leber mit dem einer normalen, so fällt sofort die enorme Verfettung der ganzen Leberstruktur auf: das ganze Gesichtsfeld wird von Fettropfen eingenommen. Diese haben zumeist die Grösse eines Leberzellkerns, nur selten überschreiten sie dies Mass; kleinere und kleinste sind jedoch reichlich nachzuweisen. Zwischen solchen Leberzellen, die Fettropfen in so grosser Menge und verschiedener Grösse zeigen, gibt es wiederum andere, wenn auch ihre Zahl gering ist, deren Struktur der Norm fast gleich kommt. Die Zahl dieser Zellen scheint zuweilen nach der Mitte der Acini zuzunehmen, wenn auch bei der starken Verfettung die Fettansammlung auch hier reichlich genannt werden muss. In der Nähe der V. centralis kann man freilich die einzelnen Tröpfchen immer noch voneinander isoliert nachweisen, während sie nach der Peripherie zu sich aneinander ballen und zum Teil miteinander konfluieren. Von den Leberzellkonturen und ihrer Abgrenzung zueinander ist an diesen Stellen nur wenig zu erkennen. Was die einzelnen Zellen betrifft, so ist zu sagen, dass das Protoplasma durchweg als hell und durchscheinend imponiert; die Kerne sind zumeist schlecht tingiert und haben einen mehr graublauen Farbenton angenommen.

An Stellen, die dieses Bild der ausgesprochenen fettigen Entartung besonders schön zeigen, sieht man nur die einzelnen Zellkomplexe mit dem Kern, das Protoplasma hat einem leeren Raum Platz gemacht, der mit Fettropfen in mehr oder weniger grosser Zahl erfüllt ist. Die intakten Kerne zeigen vereinzelt Aufhellungen.

Hämatoxylin-Eosinfärbung. Recht deutlich treten die kubischen Zellkonturen hervor. Eine grosse Anzahl von Leberzellen lässt einen deutlichen Kern nicht erkennen, vielmehr haben wir es dann mit einem granulierten Inhalt zu tun, indem einzelne schlecht tingierte Stückchen auffallen, die wohl als Kerntrümmer aufzufassen sind; in vielen Fällen sind selbst diese verschwunden. Freilich fehlt es auch nicht an Zellen bezw. Kernen, denen nichts Pathologisches anzusehen ist; sie sind reichlicher als nach dem Sudanpräparat anzunehmen war.

Versuch II.

Es erhält ein schwarz-rotes, gravides, 720 g schweres und $25^1/_2$ cm langes Meerschweinchen 2 cm^3 Phosphoröl in genannter Konzentration subkutan. Nach 5 Tagen bekommt es 4 cm^3 und nach weiteren 2 Tagen erfolgt der Exitus.

Mutter.

Im Uterus zwei tote Junge.

Makroskopisch. Leber dunkelbraunrot, vergrössert, deutliche Acinuszeichnung mit dunklem Zentrum und ziemlich hellem Grunde. An manchen Stellen tritt die gelbliche Färbung deutlicher hervor, die rote Punktierung ist weniger angedeutet.

Mikroskopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode. Das mikroskopische Bild eines frischen Präparates zeigt leidlich erhaltene Zellen, die Kernkonturen sind deutlich sichtbar. Als pathologische Bestandteile lassen sie im Innern helle Tropfen erkennen, die meist die Grösse von Granula haben, nur selten überschreiten sie dieses Mass. Sie sind über das ganze Zellprotoplasma verteilt und scheinen keine besondere Lokalisation zu haben. Auch das Kerninnere zeigt sie reichlich; freilich kann dies auch nur vorgetäuscht sein, indem die Granula dem Kern nur aufgelagert sind. Letzterer erscheint bisweilen verwaschen und weniger schön hervortretend. In einzelnen Zellen sind die Granula durch zarte Fäden miteinander verbunden, und zwar, wie es Arnold beschreibt, derart, dass in den Protoplasmaleib ein Netzwerk eingelassen erscheint, an dessen Knotenpunkten die Granula liegen. Neben leidlich erhaltenen Zellen finden sich natürlich auch solche, deren Konturen zerstört sind, so dass ihre Granula und Kerntrümmer frei im Bilde umherliegen.

Neutralrotmethode. Recht gute Resultate liefern auch die Untersuchungen in Neutralrotlösung. In den einzelnen Zellen unterscheiden sich die Kerne vom Protoplasma durch dunklere Tingierung deutlich. Die Fettröpfchen treten gut hervor, ebenso lassen sich die Granula und ihre Fadenbrücken genau erkennen. Einzelne Granula scheinen mehr dunkelrot tingiert zu sein und sich so von den meisten anderen zu unterscheiden.

Sudanfärbung. Auch hier zeigt sich, dass die Leberzellen die Regelmässigkeit ihrer Anordnung an den meisten Stellen vermissen lassen. Die Kerne liegen oft weit auseinander, sie sind mässig gefärbt, im ganzen aber in ihren Konturen sichtbar. Zwischen ihnen liegt das Protoplasma als graue, körnig zerfallene Masse. Fettröpfchen finden sich im ganzen Bilde, jedoch in verhältnismässig geringer Zahl; sie sind klein und bleiben hinter der Grösse eines roten Blutkörperchens zurück. An einzelnen Stellen haben sich mehrere zusammengeballt. Im übrigen weist die Anordnung des Fettes nichts Typisches auf.

Fischlers Methode. Ziemlich reichlich finden sich im Gewebe schwarze Punkte von der Grösse der Granula bis zu der eines roten Blut-

körperchens. Sie liegen meist zu mehreren zusammen, wohl immer innerhalb der Zellen. In manchen von ihnen scheinen sie das ganze Innere einzunehmen. Es ist mit ihnen Fettsäure nachgewiesen, wie sie von Fischler häufig in degenerativem Gewebe gefunden ist.

Hämatoxylin-Eosinfärbung. Der Hauptunterschied zwischen dem vorliegenden und dem normalen Bild ist dadurch gegeben, dass die Zellkerne die Regelmässigkeit besonders in der Annahme der Färbung und in ihrer Struktur vermissen lassen. Viele von ihnen zeigen eine Zackung und Schrumpfung, der Inhalt, die Nucleolen und ihre Struktur treten oft gar nicht hervor. Manche Stellen des Präparates, vermutlich sind es solche Bezirke, wo die Fettansammlung besonders stark ist, zeigen überhaupt keine Kerne. Die Leberzellen lassen sich voneinander nur schwer abgrenzen. Vereinzelt sind noch normale Zellkerne zu finden.

Heidenhainsche Methode. Zum Unterschied vom normalen Tier ist zu bemerken, dass die Abstände zwischen den Kernen abnorm gross sind, so dass der Schluss berechtigt ist, anzunehmen, dass dazwischen eine grössere Zahl von ihnen zugrunde gegangen ist. In dieser Ansicht wird man bestärkt durch Kerne, die erheblich von den normalen abweichen, d. h. dadurch, dass sie in ihrer Gestalt und Grösse äusserst variabel sind. Da sieht man Kerne, die wie geschrumpft erscheinen und durch die dunklen Figuren im Innern und an der Peripherie des Kernes, die bereits früher angedeuteten Hyperchromatosen, sichtbar werden. Andere Kerne sind bereits zugrunde gegangen; denn die Kernbestandteile, deren Volumen hinter der Norm um mehr als die Hälfte zurückbleibt, lassen keinen anderen Schluss zu. Auch diese Kernreste sind durch die Hyperchromatosen als solche zu erkennen.

Zahlreiche Blutkörperchen bedecken das Gesichtsfeld.

Feten.

Makroskopisch. Leber von weicher, schmieriger Konsistenz, Volumen etwas vergrössert, Farbe im ganzen gelbrot. Dunkle Punktierung auf heilem Grunde. Auftreten von zackigen, grösseren und kleineren Hyperämien.

Mikroskopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode. Das Gesichtsfeld ist erfüllt mit zerstörten Zelleibern, kleinere und grössere Tröpfchen liegen massenweise umher, ebenso freie Granula, die zum Teil noch miteinander in Verbindung stehen. Die noch erhaltenen Zellen sind klein, ihre Granula gut zu unterscheiden. Das Protoplasma ist mit grossen Fettröpfchen erfüllt, die zahlreich an den verschiedensten Stellen der Zelle liegen. Sie sind meist grösser als die Granula, letztere sind neben ihnen ganz gut sichtbar.

Neutralrotmethode. Dieses Bild der allgemeinen Zellverfettung tritt ebenso deutlich bei dieser Methode hervor. Man kann hier studieren, wie sich oft das ganze Zellinnere mit Fettropfen angefüllt hat, die oft den vierten Teil der Zelle und mehr einnehmen. Daneben liegen noch eine Unmenge kleiner Tröpfchen, dicht aneinander gelagert oder mehr im Protoplasma verstreut. Unter solcher Verfettung sind die Kerne nur schlecht oder gar nicht sichtbar. Oft sieht man durch die Fettropfen hindurch die Granula ganz leidlich leuchten.

Sudanfärbung. Wir haben eine mächtige Anhäufung von Fettröpfchen vor uns, die meist miteinander konfluieren und das Leberbild vollständig ver-

ändern. Die Leberzellen erscheinen auseinandergedrängt, zeigen also keine typische Anordnung mehr. Sie schimmern nur hier und da, an einzelnen Stellen mehr, an anderen weniger, zwischen den roten Tröpfchen und unter ihnen hervor. Die Fettmassen lagern bis an die V. centralis heran, scheinen aber an der Peripherie der Acini insofern stärker aufzutreten, als die Leberzellen hier spärlicher werden und die Fettropfen zu grossen Komplexen konfluieren. Die erhaltenen Zellkerne, die oft zu Inseln zusammengedrängt sind, sind meist gut tingiert.

Hämatoxylin-Eosinfärbung. Auf den ersten Blick fällt die enorme Zahl intensiv dunkel gefärbter Blutkörperchen auf; sie liegen in Häufchen zusammen und zwar an allen Stellen des Präparates. Die Blutgefässe sind prall gefüllt. Die Leberzellkerne, immer etwas grösser als die genannten Blutkörperchen, zeigen eine bedeutend hellere Färbung. Sie haben die mannigfachste Gestalt und sind an sehr vielen Stellen des Gesichtsfeldes überhaupt nicht nachweisbar, ihre Struktur tritt oft mangelhaft, vielfach gar nicht hervor.

Heidenhainsche Methode. Eine grosse Menge von Blutkörperchen erfüllt unser Zellbild. An den Stellen, wo sie einen Blick auf die Leberzellen gestatten, kann man die Kerne mit ihrem körnigen Inhalt erkennen. Doch liegen die einzelnen Zellen nicht wie beim normalen Lebergewebe dicht nebeneinander, sondern zwischen ihnen sind grössere Lücken entstanden, wo ein Ausfall von Zellen stattgefunden haben muss. Die noch erhaltenen Kerne sehen zum Teil auch nicht mehr normal aus, da sie in Grösse und Gestalt ziemlich variieren. Kernbröckel sind nicht gar zu selten anzutreffen; sehr häufig sind Hyperchromatosen.

Versuch III.

Ein rotbraunes Meerschweinchen, gravid, 752 g schwer, 24 cm lang, erhält subkutan 2 cm^3 Phosphoröl (1 : 1000), nach 5 Tagen subkutan 4 cm^3. Am darauffolgenden Tage wird es getötet, da es bereits krank erscheint.

Mutter.

Makroskopisch. Im Uterus 3 Feten. Leber etwas vergrössert, einige Partien zeigen hellgelbe Färbung, andere sind dunkelrot tingiert, die erstere Farbe herrscht jedoch vor.

Mikroskopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode. Das Zellbild bei Versuch III ist nur wenig verschieden von dem bei Versuch II gefundenen. Im Zelleib haben wir wiederum Fettröpfchen, granulagross oder etwas grösser. Wenig freie Tröpfchen. In einzelnen Zellen fiel es auf, dass sich Fettröpfchen wie eine Kette ringsum den Kern legten; ausserdem aber waren Fettröpfchen ohne jegliche Anordnung in der Zelle verstreut.

Neutralrotmethode. Im Grunde haben wir hier dasselbe Zellbild wie bei Versuch II. Kleine helle Fettröpfchen von der Grösse der Granula und ein weniges darüber sind die häufigsten. Die Kerne sind deutlich sichtbar. Inmitten einer grösseren Anzahl hellerer Kerne treten einige wenige dunklere besonders hervor.

Sudanfärbung. Wir sehen blass und fahl gefärbte Kerne in unregelmässiger Anordnung, dazwischen viele Gewebslücken, auch zugrunde gegangene nekrotische Bezirke. Die Anordnung der Fettropfen ist kleintropfig, sie sind reich-

lich im ganzen Lebergewebe verstreut, zeigen jedoch keinen besonderen Typus der Ansiedlung. Die starkerweiterten Blutkapillaren sind prall gefüllt.

Fischlers Methode. Wie bei Versuch II treten auch hier bei den nach Fischler behandelten Schnitten Fettsäureniederschläge in Schollen und Tropfen auf, jedoch nur vereinzelt.

Hämatoxylin-Eosinfärbung. Betrachtet man eine Stelle des Präparates, wo die einzelnen Zellkonturen deutlicher hervortreten, so fällt auf, wie zahlreich die kernlosen Zellen sind. Das Zellinnere ist vielmehr durch gekörnte Massen angefüllt, in denen bisweilen dunkle Stückchen, vielleicht Kerntrümmer, sichtbar werden. Daneben finden sich Zellen, in denen die Kernkonturen noch erkennbar sind; doch habe ich beobachtet, dass der eine von zwei Kernen besser gefärbt erschien und die Kernkörperchen deutlicher zeigte als der andere, trotzdem beide Kerne derselben Zelle angehörten Die Blutgefässe sind stark gefüllt, die Blutkörperchen im ganzen Bilde mässig verstreut.

Heidenhainsche Methode. Die geringe Menge von Blutkörperchen gestattet uns hier eine schöne Beobachtung der Leberzellkerne. Zwischen den normalen Kernen zeigen sich gar nicht so selten Stellen, wo noch die Zelle angedeutet ist, jedoch ohne Kern; zuweilen können noch die dunklen Kernfiguren, die Hyperchromatosen, nachgewiesen werden. Schollige Kerntrümmer werden häufiger gefunden.

Feten.

Makroskopisch. Was die Grösse, Konsistenz und Farbe der Leber betrifft, so unterscheidet sie sich nur wenig von der der Feten II; denn auch hier fällt die Volumenszunahme, die Weichheit und helle Farbe des Lebergewebes sofort in die Augen.

Mikroskopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode. Die gewonnenen Bilder bieten wenig Unterschiede gegenüber den Feten von Versuch II. Wir bekommen reichlich zerstörte Zellen und freie Granula mit Fettropfen zu sehen. Die in ihrem Gefüge erhaltenen Zellen sind mit Fettropfen in allen Grössen erfüllt. Die Kerne sind zum Teil sichtbar, zum Teil von Fett verdeckt.

Neutralrotmethode. Auch die Neutralrotpräparate zeigen, dass wir es mit einer hochgradigen Verfettung zu tun haben. Sie lassen teilweise das Fett noch deutlicher hervortreten wie die Bilder der vorgenannten Methode. Reichliche Zerstörung, freie Fettröpfchen und freie Granula bilden den Hauptbestandteil.

Sudanfärbung. Fettröpfchen von ungefähr gleicher Grösse durchsetzen das Lebergewebe diffus. Oft konfluieren sie miteinander und verdecken dann die Leberzellen oder verdrängen sie ganz. Die Kerne sind gut gefärbt und scheinen, soweit sie nicht aus der Reihe gedrängt sind, wenig Pathologisches zu bieten. An manchen Stellen finden wir vermehrtes Auftreten von Fettröpfchen, an anderen gut erhaltene Zellen und dazwischen nur vereinzelt Fettropfen.

Hämatoxylin-Eosinfärbung. Hinter den in Menge auftretenden Blutkörperchen bleiben die Leberzellkerne sehr zurück. Sie sind zuweilen blass gefärbt und lassen ihre Struktur nur schwer erkennen. Ihr spärliches Vorhandensein und die zwischen den noch ziemlich normalen Kernen vorhandenen Kerntrümmer lassen hier ebenfalls auf degenerative Veränderungen schliessen entsprechend dem abnormen Fettinhalt, wie ihn das Sudanpräparat zeigt.

Heidenhainsche Methode. Die zahlreichen Blutkörperchen nehmen im Präparat einen grossen Raum ein. Deutlicher noch als im Hämatoxylin-Eosinpräparat treten hier die noch erhaltenen Kerne hervor. Jedoch sind auch unschwer die Stellen nachzuweisen, wo die Kerne zugrunde gegangen sind. Leere Zellen und Zelltrümmer vervollständigen das Bild.

Versuch IV.

Ein trächtiges, weiss-gelbes Meerschweinchen mit schwarzem Kopf, 23 cm lang, 825 g schwer, erhält subkutan 4 cm^3 Phosphoröl (1 : 1000). Nach 2 Tagen erfolgt der exitus.

Mutter.

Makroskopisch. Im Uterus zwei tote reife Feten. Die Leber ist von braungelber Farbe, zum Teil weist sie eine Sprengelung von braunroten Pünktchen auf gelbem Grunde auf. Reichlich hellgelbe Inseln. Konsistenz mässig weich, Volumen etwas vergrössert.

Mikroskopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode. Reichlich zerstörte Zellen, feine Granula, Fettropfen und viele freie Blutkörperchen machen das vorliegende Bild in der Hauptsache aus. Kaum eine einzige gut erhaltene Zelle ist zu beobachten. Diejenigen, welche in ihren Konturen noch unversehrt sind, sind reichlich mit Fetttropfen erfüllt. Sie lassen den Kern schwer erkennen und zeigen verwaschene Granulazeichnung.

Neutralrotmethode. Auch hier steht die Zerstörung der Zellen und das Auftreten der freien Fettropfen und Granula im Vordergrunde. Die Kernkonturen erscheinen zumeist undeutlich. Fettropfen in grosser Zahl erfüllen das Protoplasma, daher sind die Granula und ihre Struktur undeutlich und verwaschen. Schliesslich fiel es mir hier abermals auf, dass eine Anzahl grösserer Fettropfen kreisförmig um den Kern gelagert war.

Sudanfärbung. Wir haben es mit einem ausserordentlich hohen Grade von Verfettung zu tun, Fettröpfchen von Granulagrösse bis zu dem Umfange einer Leberzelle sind überall zu finden. Bisweilen nimmt das Fett einen ganzen Bezirk im Gewebe ein, so dass von Zellen nichts zu sehen ist, nur einige wenige Zellkerne fallen durch die blaue Tingierung auf, die sie auch nur wenig gut angenommen haben. Sie liegen regellos umher, und kaum eine Zelle hat ihren Platz bei ihrer vorher benachbarten behalten. Die Lokalisierung des Fettes in der Zelle selbst ist bei der ungeheuren Menge des Fettes diffus. Dadurch wird jegliche Granulierung verdeckt bezw. zugrunde gerichtet. Auf das letzte deuten viele Lücken und solche Stellen im Gewebe hin, wo sich reichlich körniger Detritus befindet. Auffallend ist noch die ausserordentliche Erweiterung der Gefässe, die prall mit Blutkörperchen gefüllt sind und naturgemäss zur Veränderung des Leberbildes das ihre beitragen.

Hämatoxylin-Eosinfärbung. Enorm erweiterte Kapillaren und stark gefüllte Gefässe fallen auch hier sofort auf. Die Zellkerne sind meist ganz gut erhalten, doch liegen sie reichlich weit auseinander, und zwischen ihnen befinden sich gar oft kernlose Protoplasmareste oder Kerntrümmer, so dass auf Degenerationsvorgänge geschlossen werden muss.

Heidenhainsche Methode. Im Gegensatz zum normalen zeigt das vorliegende Uebersichtsbild stark zerstörtes Lebergewebe Wir bekommen zahl-

reiche Stellen zu Gesicht, wo die Kerne zugrunde gegangen sind; denn wir können zum Teil die Zellkonturen noch einigermassen gut sehen, jedoch fehlt der Kern. Zudem finden wir vom noch fast normalen Kern bis zu seiner vollständigen Auflösung alle Uebergänge, und hier kann die Karyorrhexis mit ihren Variationen aufs beste studiert werden. Die Gefässe sind prall gefüllt.

Pappenheimsche Färbung. Ins Auge fallend sind zunächst die ausserordentlich grossen Lücken im Präparat, die sich zwischen den Leberzellen und zwar meist zwischen Zellkomplexen finden. Diese Stellen haben zum Teil keinerlei Färbung angenommen, oft haben sie gerade etwa die Grösse einer Zelle, die dem Untergang verfiel. Die ausgefallenen Bezirke scheinen mir, wie ja auch aus dem Sudanpräparat zur Genüge hervorgeht, vordem Fett enthalten zu haben, das bei der Alkoholhärtung extrahiert wurde und bei der Pappenheimschen Färbung nicht zur Geltung kommt. Von den vollständig zerstörten Zellen, von denen kaum noch die Konturen sichtbar sind, bis zur fast normalen Zelle finden sich alle Uebergänge.

Nissls Färbung. Auch bei dieser Färbemethode treten deutlich die Degenerationserscheinungen der Zelle hervor. Die Abstände zwischen den einzelnen Zellen sind oft ganz erheblich, die Kerne selbst zeigen nicht die frische blaue Tingierung. Sie haben die Färbung recht verschieden angenommen, so dass man schon daraus ihre gestörte Gleichartigkeit ableiten kann.

Feten.

Makroskopisch. Die Leber ist hellrot, von weicher Konsistenz und vergrössert. Die eine wird zwecks Prüfung des Phosphorgehaltes dem pharmakologischen Institut des Herrn Prof. Kobert überwiesen, es wurde jedoch trotz genauester Prüfung chemisch kein Phosphor gefunden. Die andere Leber wird anatomisch untersucht.

Mikroskopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode Jede einzelne Zelle erscheint verfettet. Die Fettropfen sind in allen Grössen in den Zellen vorzufinden, oft liegen sie im Kreise ringsum den Kern angeordnet. Die Granula sind neben ihnen und selbst durch sie hindurch gut sichtbar. Die Kerne sind meist durch die zahlreichen grossen Tropfen verdeckt, die Zellen zum grossen Teil gut erhalten, doch fehlt es auch nicht an zerstörten. Deshalb trifft man auch viele freie Granula und Fettröpfchen an.

Neutralrotmethode. Dieselbe Verfettung zeigt uns auch diese Färbemethode. Einzelne vergrösserte Zellen sind nahezu gänzlich von Fettropfen eingenommen, deren Grösse recht verschieden ist, andere zeigen mehr granuläre Anhäufungen. Unter der Menge des Fettes sind die Kerne kaum sichtbar, nur in den fettärmeren Zellen kann man ihre Grenzen noch unterscheiden. Im ganzen Bilde sind viel freie Fettröpfchen, weniger freie Granula anzutreffen.

Sudanfärbung. Die Verfettung ist ausserordentlich stark. Fettropfen in jeder Grösse erfüllen das Bild, häufig konfluieren sie zu grösseren Fettkomplexen. Die Zellkerne sind an einigen kleineren Inseln leidlich gefärbt, an anderen hingegen ist die Tingierung dürftig und nur teilweise zu erkennen; hier treten dann einzelne Punkte besser gefärbt hervor, die wohl als Nucleolen anzusprechen sind. Im ganzen ist jedoch die Zahl der noch vorhandenen Zellen weitaus grösser als bei der mütterlichen Leber. Bei der Schwere der Verfettung

bietet die Lokalisation innerhalb der Acini nichts Charakteristisches. Die Blutgefässe sind weder vermehrt, noch erweitert.

Hämatoxylin-Eosinfärbung. Hier sind die zahlreichen Lücken im Gewebe zu beachten, die fast Zellform oder doch eine ihr ähnliche Gestalt aufweisen. Dazwischen sind normale Kerne noch reichlich vorhanden. Unter ihnen gibt es wieder solche, die nur schlecht tingiert sind, und weiter andere, die bereits zerstört sind, da die Kerntrümmer als solche kenntlich sind. An einzelnen Stellen zeigt das Protoplasma kammerartige Aufhellungen.

Heidenhainsche Methode. Auffallend sind auch bei dieser Färbung die ausserordentlich zahlreichen Lücken im Bilde, die hier ebenfalls fast ausschliesslich Form und Grösse von Zellen haben. Dazwischen liegen, oft in grossen Abständen, die noch erhaltenen Kerne. Sie lassen bisweilen keine regelrechten Konturen mehr erkennen und sind nur durch die Kernstruktur bezw. die hyperchromatischen Vorgänge in ihnen kenntlich. Vielfach sind regelrechte Kerntrümmer anzutreffen.

Pappenheimsche Färbung. Die Zellkerne sind nicht so intensiv gefärbt, wie wir es bei der normalen Leber fanden. Die weiten Abstände zwischen den noch leidlich erhaltenen Kernen beweisen, dass eine grosse Anzahl von ihnen der Zerstörung anheimgefallen ist. Viele Zellen, deren Umgrenzung noch deutlich erkennbar ist, zeigen überhaupt keine Kerne. Die ungefärbten Lücken sind auch hier vorhanden. Die zahlreichen Blutkörperchen führen oft zu Verwechselungen mit Leberzellkernen, doch meist lassen sie sich durch das multiple Auftreten der ersten und ihre etwas kleinere Gestalt von den letzten unterscheiden.

Nissls Färbung. Im Gegensatz zum normalen Bild fehlt hier die regelmässige, dunkle Tingierung der Kerne. Manche Zellen lassen sie ganz vermissen, andere müssen sich mit Kernresten begnügen.

Versuch V.

Ein weiss-gelbes Meerschweinchen, gravid, 24 cm lang, 635 g schwer, erhält 2 cm^3 Phosphoröl (1 : 1000) subkutan.

Nach 4 Tagen erfolgt der Tod.

Mutter.

Makroskopisch. Die Sektion ergibt zwei ziemlich ausgewachsene Feten im Uterus.

Die Leber ist braungelb, zum Teil zeigt sie rote Punktierung auf gelbem Grunde. Die Gallenblase enthält freie Blutkörperchen, wie makroskopisch und mikroskopisch aus dem mit der Pravazspritze entnommenen Inhalt nachgewiesen werden konnte.

Mikroskopische Untersuchung:

Arnoldsche Methode. Wir sehen viele freie Granula, wenig Fettropfen. In den Zellen sind die Kerne wenig oder gar nicht sichtbar. Die Fettropfen in den Zellen sind meist klein, wenig grösser als die Granula, sie selbst und ihre fadenförmigen Verbindungen treten wenig scharf hervor.

Neutralrotmethode. In diesen Präparaten sind die Zellkerne besser zu erkennen, jedoch auch hier ist ihre und des Protoplasmas Granulierung recht verwaschen. Deutlicher bekommt man die früher des öfteren erwähnten grösseren und dunkleren Granula zu Gesicht. In den Zellen sind die Fettropfen wenig zahl-

sind oft nicht mehr nachzuweisen, die Mehrzahl der Granula ist zugrunde gegangen.

Betrachten wir nun die Ergebnisse der Sudan III-Färbung, der typischen Fettfärbung, so wird hier in unzweideutiger Weise die frische Untersuchung bestätigt. Bei dem normalen Muttertier können nur ganz vereinzelte, bei den normalen Feten eine ziemlich grosse Anzahl Fettropfen nachgewiesen werden; dabei bleibt die Gesamtstruktur der Leber jedoch normal, was auch aus der intensiven Annahme der Kernfärbung hervorgeht.

Das vergiftete Muttertier führt uns die Verfettung deutlich vor Augen. Die normalen Zellkerne sind auseinandergedrängt und vermindert. Ueberall ist Fett nachzuweisen, sowohl im Protoplasma wie interzellulär. Zuweilen lässt sich eine gewisse typische Anordnung der Tröpfchen nachweisen, indem in verschiedenen Acinis das Fett im Zentrum reichlicher ist, als an der Peripherie; es kommt jedoch auch vor, dass die Umgebung der V. centralis eine nur geringe Fettmenge zeigt. Meist ist jedoch die Verfettung so stark, dass irgendeine charakteristische Anordnung nicht herausgelesen werden kann. Die Feten, die ja bereits normalerweise Fett enthalten, weisen nach erfolgter Vergiftung der Mutter einen derart vermehrten Fettreichtum auf, dass kein Zweifel bestehen kann, dass wir es mit etwas Pathologischem zu tun haben.

Vergleicht man den Befund der Leber bei der vergifteten Mutter mit den Ergebnissen bei der fetalen Leber, so tritt bei der letzten das Bild der Zerstörung der Zellen mehr zurück, die Fettanhäufung steht im Vordergrund, bei der Mutter ist die Degeneration weiter fortgeschritten. Um ein Bild über die Veränderungen des Protoplasmas und der Kerne zu erhalten, wird die gewöhnliche Hämatoxylin-Eosinfärbung angewandt. Während bei dem normalen Muttertier und seinen Feten stets eine schöne Violettfärbung der Kerne inmitten rosaroten Protoplasmas zustande kommt, zeigen die Zelleiber der vergifteten Tiere eine erhebliche Zerstörung. Reichliche Lücken treten sowohl im Protoplasma, als auch zwischen den einzelnen Zellen auf, eine Tingierung findet an diesen Stellen nicht statt. Die Kerne sind, soweit noch erhalten, schlecht gefärbt, mannigfach gezackt und angefressen. Die Kapillaren sind meist enorm mit Blutkörperchen vollgepfropft.

Zum Studium der Kernveränderungen eignet sich die Heidenhainsche Färbemethode ausgezeichnet. Bei den normalen Tieren treten nur ganz vereinzelt zerstörte Kerne in die Er-

scheinung, bei den vergifteten dagegen lässt sich die Karyorrhexis sowohl bei der Mutter wie beim Fet in allen ihren Variationen darstellen. Die Kernveränderungen entsprechen meist den Darstellungen, wie sie Schmaus in seiner Abhandlung „Ueber Karyorrhexis“ gibt.

Die Pappenheimsche und Nisslsche Färbung zeigt bei den normalen Tieren schön die Regelmässigkeit der Leberstruktur. Bei den Präparaten der vergifteten Tiere, die ja bei diesen beiden Methoden in Alkohol gehärtet werden, sind die durch Fettextraktion enstandenen Lücken gut zu sehen. Auch die Verschiedenheit in der Tingierung zeigt uns den Unterschied zwischen normalem und vergiftetem Tier, was besonders bei Nissls Methode der Fall ist.

Zum Schluss habe ich noch die Ergebnisse der Fischlerschen Methode zu erwähnen. In den Fällen, wo sich Fettsäure nachweisen lässt, kommt sie sehr gut zur Geltung und zeigt uns ergänzend, dass Degenerationszustände vorliegen müssen. Dass die Befunde nicht regelmässig nachweisbar sind, gibt Fischler selbst an und darf also hier nicht wundernehmen.

Meine Versuche beweisen somit, dass der Phosphor, der dem trächtigen Muttertier verabfolgt wird, deutliche Veränderungen an der Leber nicht nur der Mutter selbst, sondern auch der Feten hervorruft, Veränderungen, die durch fettige Entartung der Zellen bis zum Untergang ganzer Zellbezirke gekennzeichnet sind. Der Fettgehalt der fetalen Gewebe ist nach meinen Experimenten stets ein höherer als der der mütterlichen; denn die normale Fetusleber enthält ja schon an sich reichlich Fett.

Was die Art und Weise des Uebertritts des Phosphors von der Mutter auf den Feten betrifft, so gibt Kobert an, dass der Phosphor durch die Scheidewand der Plazenta auf den Fetus übergeht. Wassmuth spricht sich in seiner oben genannten Arbeit in folgender Weise darüber ausführlich aus:

„Eine Erklärung für den Uebertritt des Phosphors auf die Frucht ist nicht schwer. Die Frucht ist im Mutterleibe ein Teil des Gesamtorganismus, und es werden alle durch tierische Membranen diffundierbaren Stoffe aus den mütterlichen Plazentargefässen in die fetalen Gefässe übertreten können. Nun kann aber Phosphor verhältnismässig lange Zeit, ohne oxydiert zu werden, im Blute kreisen, deshalb ist er so verderblich.“

Wassmuth fährt dann weiter fort:

„Nach Schmiedebergs Untersuchungen ist der Phosphor nur nach Massgabe seiner Flüchtigkeit bei Körpertemperatur und der Löslichkeit seiner Dämpfe in wässerigen Lösungen resorbierbar. Lösungsmittel ist auch die Galle. Der ins Blut übergegangene Phosphor bleibt noch lange unoxydiert. Das aufgenommene Gift wird langsam aufgesaugt und erhält sich lange als toxische Substanz und kreisendes Gift. Im Fetus, in dessen sauerstoffärmeren Blute, ist die völlige Oxydation noch langsamer als im mütterlichen Organismus.“

Eine weitere Aufgabe des Experimentes wird es nun sein, der degenerativen Wirkung des Phosphors auf den Fetus an einer Reihe von Versuchstieren, die sich in verschiedener Zeit der Trächtigkeit befinden, weiter nachzugehen, um zu studieren, in welcher Weise er bei verschieden alten Feten zur Wirkung kommt und welche Zerstörungen, eventuell welche Entwicklungshemmungen er hervorzurufen vermag. Am besten würden sich dazu weisse Mäuse eignen, da man bei ihnen die Zeit der Trächtigkeit genau bestimmen kann. Um festzustellen, ob sie und ihre Feten auf Phosphor ebenso reagieren wie die Meerschweinchen, machte ich bereits entsprechende Vergiftungsversuche und hatte damit dieselben Ergebnisse wie bei meinen Versuchstieren, den Meerschweinchen.

Am Schluss gestatte ich mir, Herrn Dr. Hanser, 1. Assistenten des pathologischen Instituts, für seine Hülfe und die Durchsicht der Arbeit herzlichen Dank auszusprechen.

Literatur.

Arnold, Ueber Struktur und Architektur der Zellen. Schulzes Arch. 52, 1898.

Arnold, Plasmosomen, Granula, Mitochondrien etc. Anatom. Anzeiger 31, 1907.

Arnold, Ueber feinere Struktur der Leber. Ein weiterer Beitrag zur Granulalehre. Virch. Archiv 106, 1911.

Corin und G. Ausiaux, Untersuchungen über Phosphorvergiftung (Natur und Bedeutung der Ungerinnbarkeit des Blutes bei Phosphorvergiftung). Vierteljahrsschrift f. ger. Med. VII, 1894.

Dietrich, Störungen des Fett-Stoffwechsels. Lubarch-Ostertag Ergebnisse der allg. Path. u. path. Anat. 1903.

Dinkler, M., Ueber Bindegewebs- und Gallengangsneubildung in der Leber bei chronischer Phosphorvergiftung und sogenannter akuter Leberatrophie. Inaug.-Diss. Halle 1887.

Ehrle, Charakteristik der akuten Phosphorvergiftung. Tübingen 1861.

Fischler, Ueber das Auftreten akuter schwerster Leberdegenerationen. Arch. f. klin. Med. 1910.

Friedländer, Phosphorvergiftung bei Hochschwangeren. Inaug.-Diss. 1892.

Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. II. 1906.

Miura, Wirkung des Phosphors auf den Foetus. Virch. Arch. 96, 1884.

Munk und Leyden, Die akute Phosphorvergiftung. Berlin 1865.

Oppel, Kausal-morphologische Zellstudien. II. Mitteilung über Verfettung der Leberzelle nach Phosphorvergiftung etc. Arch. f. Entw.-Mechanik 30, 1910.

Renz-Köhler, Toxikologische Versuche über Phosphor. Tübingen 1861.

H. Schmaus und Eugen Albrecht, Ueber Karyorrhexis. Virch. Arch. 138, Suppl., 1895.

Wassmuth, A., Uebertritt und Wirkung des Phosphors auf menschliche Foeten. Vierteljahrsschrift f. ger. Med. u. öff. Gesundh. 26, 1903.

Lebenslauf.

Willy, Ernst Mücke ist geboren am 20. Juli 1888 zu Posen. Er besuchte die Schulen zu Hirschberg, Reibnitz i./R. und Alt-Kemnitz i./R. 1897 bezog er das Gymnasium zu Görlitz, das er Ostern 1907 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Vom S.-S. 1907—S.-S. 1909 widmete er sich in Jena dem Studium der Medizin, hier genügte er während des ersten Semesters auch seiner Militärpflicht mit der Waffe. Nach bestandenem Physikum (S.-S. 1909) bezog er die Universität München und verliess sie im Sommer 1910 wieder, um nach Rostock zu gehen. Hier bestand er am 15. Mai 1912 die medizinische Staatsprüfung.